

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 747 785

21 N° d'enregistrement national : 97 04607

51 Int Cl⁶ : G 01 N 27/414, H 01 L 29/772, G 01 N 33/531 //
G 01 N 33/68

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 15.04.97.

30 Priorité : 17.04.96 US 634102.

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.10.97 Bulletin 97/43.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : MOTOROLA INC SOCIETE DE
DROIT DE L'ÉTAT DU DELAWARE — US.

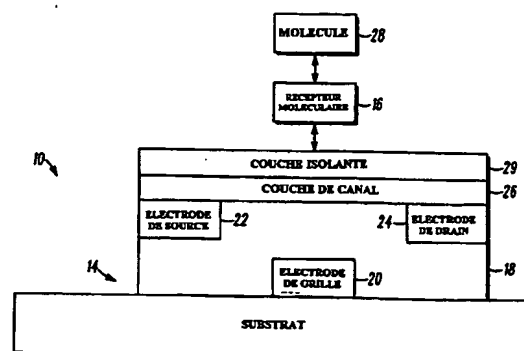
72 Inventeur(s) : ACKLEY DONALD E, SHIEH CHAN
LONG et HARVEY III THOMAS B.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : KOPACZ.

54 PROCEDE ET APPAREIL DE DETECTION MOLECULAIRE A BASE DE TRANSISTOR.

57 Un appareil de détection moléculaire (10) est composé d'un substrat (12) qui supporte un site de liaison permettant de recevoir un récepteur moléculaire (16) et d'un transistor intégré au substrat. Le transistor présente une électrode de grille (20), une électrode de source (22), une électrode de drain (24) et une couche de canal semi-conductrice (26) qui couple électriquement l'électrode de source à l'électrode de drain. La couche de canal semi-conductrice (26) est située près du récepteur moléculaire (16) de sorte qu'une conductance entre l'électrode de source et l'électrode de drain est modifiée par une charge associée à une molécule (28) qui se lie au récepteur moléculaire (16). La liaison entre la molécule et le récepteur moléculaire (16) est détectée par une caractéristique électrique modifiée du transistor qui résulte de la charge associée à la molécule.



FR 2 747 785 - A1



TITRE

Procédé et appareil de détection moléculaire à base de transistor

Domaine de l'invention

La présente invention concerne des dispositifs de
5 détection moléculaire.

Arrière-plan de l'invention

On a récemment fait de grands efforts pour mettre
au point des puces de détection moléculaire. En
général, une puce de détection moléculaire comporte un
10 substrat sur lequel est agencé un groupement de sites
de liaison. Chaque site de liaison (ou site
d'hybridation) possède un récepteur moléculaire
respectif qui se lie à ou s'hybride avec une molécule
qui présente une structure prédéterminée. Une solution
15 échantillon est appliquée à la puce de détection
moléculaire et les molécules de l'échantillon se lient
ou s'hybrident en un ou plusieurs sites de liaison. Les
sites de liaison particuliers sur lesquels se produit
l'hybridation sont détectés, et une ou plusieurs
20 structure(s) moléculaire(s) est(sont) déduite(s) à
l'intérieur de l'échantillon.

Les puces de détection moléculaires présentent un
grand intérêt pour la mise en séquence des gènes. Ces
puces, qu'on appelle souvent puces d'ADN, utilisent un
25 groupement de sites de liaison sélectifs, chacun d'eux
possédant des éprouvettes respectives d'ADN à un seul

brin. Un échantillon de fragments d'ADN à un seul brin, que l'on appelle ADN cible, est appliqué à la puce d'ADN. Les fragments d'ADN se fixent à une ou plusieurs éprouvettes d'ADN grâce à un processus d'hybridation.

5 En détectant quelles éprouvettes d'ADN possèdent un fragment d'ADN hybridées sur celles-ci, on peut déterminer une séquence de bases de nucléotides à l'intérieur du fragment d'ADN.

Afin d'accélérer le processus d'hybridation, une
10 concentration locale d'ADN cible peut être augmentée en des sites prédéterminés en utilisant des renforcements de champ électrique. Ici, chaque site présente une électrode qui lui est associée, ce qui permet de générer de façon sélective un champ électrique. Le
15 champ électrique est généré grâce à l'application d'un potentiel électrique entre une électrode du site et une contre-électrode située dans une partie périphérique de la puce. Afin d'attirer des fragments d'ADN vers le site, la polarité du potentiel électrique est choisie
20 de telle sorte qu'un champ électrique présentant une polarité opposée à la charge des fragments d'ADN est généré. Afin de déshybrider le site, un champ électrique présentant la même polarité que les fragments d'ADN peut être généré pour repousser les
25 fragments d'ADN du site.

Différentes approches ont été utilisées pour détecter un phénomène d'hybridation au niveau d'un site de liaison. Selon une approche, un marqueur radioactif est fixé à chaque molécule d'une pluralité de molécules
30 de l'échantillon. La liaison entre une molécule et un récepteur de molécule peut alors être détectée grâce à la détection du marqueur radioactif.

D'autres approches de détection utilisent des étiquettes fluorescentes, comme les fluorogènes qui

s'éclairent de façon sélective lorsque l'hybridation se produit. Ces fluorogènes sont éclairés par une source extérieure au substrat qui absorbe la lumière. Une caméra à dispositif à couplage de charge (CCD) externe
5 est utilisée pour détecter la fluorescence provenant des fluorogènes éclairés.

Brève description des dessins

L'invention est décrite en détail dans les revendications jointes. Toutefois, d'autres
10 caractéristiques de l'invention apparaîtront plus clairement et l'invention sera mieux comprise en référence à la description détaillée suivante et aux dessins joints parmi lesquels :

la figure 1 est un schéma fonctionnel d'un mode de
15 réalisation d'un appareil de détection moléculaire selon la présente invention ;

la figure 2 est un organigramme d'un mode de réalisation d'un procédé de détection d'une liaison entre une molécule et un récepteur de molécule au
20 niveau d'un site de liaison dans un appareil de détection moléculaire ;

la figure 3 est un organigramme d'un mode de réalisation d'un procédé de détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor ;

25 la figure 4 est un organigramme d'un autre mode de réalisation d'un procédé de détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor ;

la figure 5 est un organigramme d'un autre mode de réalisation d'un procédé de détection d'une
30 caractéristique électrique modifiée du transistor ;

la figure 6 illustre de façon schématique une paire différentielle formée par un premier transistor et un deuxième transistor ;

la figure 7 est une vue en coupe transversale d'un autre mode de réalisation d'un appareil permettant de détecter une liaison d'une molécule au niveau d'un site de liaison dans un appareil de détection moléculaire ;

5 et

les figures 8 et 9 illustrent respectivement une vue de dessus et une vue latérale d'un mode de réalisation d'un appareil de détection moléculaire intégré selon la présente invention.

10 Description détaillée d'un mode de réalisation préféré

Les modes de réalisation de la présente invention proposent de façon avantageuse un appareil de détection moléculaire qui détecte la liaison ou l'hybridation entre une molécule et un récepteur moléculaire en
15 détectant une charge associée à la molécule. Un mode de réalisation préféré utilise un transistor à couches minces intégré à un substrat afin de définir un site de liaison. Le transistor à couches minces est utilisé à la fois pour détecter les phénomènes de liaison et
20 contrôler l'hybridation et la déshybridation. La sensibilité de la détection peut être améliorée en formant une paire différentielle utilisant le transistor et un deuxième transistor au niveau d'un site non hybridé.

25 La figure 1 est un schéma fonctionnel d'un mode de réalisation d'un appareil de détection moléculaire 10 selon la présente invention. L'appareil de détection moléculaire 10 comporte un substrat 12 qui supporte un site de liaison 14 permettant de recevoir un récepteur
30 moléculaire 16. En général, le récepteur moléculaire 16 est choisi en fonction d'un type de molécule à détecter. Le récepteur moléculaire 16 comporte en général une molécule biologique ou de synthèse qui présente une affinité spécifique avec la molécule à

détecter. Le récepteur moléculaire 16 peut comporter une chaîne d'au moins un nucléotide qui s'hybride avec une chaîne complémentaire d'au moins un nucléotide contenu dans la molécule. Ici, par exemple, le récepteur moléculaire 16 peut comporter une éprouvette d'ADN permettant de détecter une séquence d'ADN complémentaire correspondante dans la molécule. Toutefois, il faut remarquer que la portée de l'invention ne se limite pas à la détection de l'hybridation de molécules d'ADN. Par exemple, les modes de réalisation de la présente invention peuvent être utilisés pour détecter une hybridation d'ARN et de phénomènes de liaison anticorps-antigène.

L'appareil de détection moléculaire 10 comporte en outre un transistor 18 intégré ou fabriqué dans le substrat 12. Le transistor 18 présente une électrode de grille 20, une électrode de source 22 et une électrode de drain 24. Une couche de canal semiconductrice 26 située dans le transistor 18 couple électriquement l'électrode de source 22 à l'électrode de drain 24. La couche de canal semiconductrice 26 est située près du site de liaison 14 de sorte qu'une conductance entre l'électrode de source 22 et l'électrode de drain 24 est modifiée par une charge associée à une molécule 28 lorsque la molécule 28 se lie au récepteur moléculaire 16. La liaison entre la molécule 28 et le récepteur de molécule 16 est détectée grâce à la détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor 18 qui résulte du fait que la charge associée à la molécule est proche de la couche de canal semiconductrice 26.

La charge associée à la molécule 28 peut être inhérente à la molécule 28, de même que la charge est inhérente à une molécule d'ADN. La charge associée à la

molécule 28 peut également provenir d'un élément chargé fixé à la molécule 28. Par exemple, la charge associée à la molécule 28 peut résulter du fait qu'une rondelle de centrage chargée est fixée à la molécule 28.

5 Plusieurs techniques connues peuvent être utilisées pour fabriquer le transistor 18. Dans un mode de réalisation préféré, le transistor 18 est un transistor à couches minces (TFT). En utilisant la technologie à couches minces, la couche de canal
10 semiconductrice 26 peut être composée d'un matériau organique qui permet une liaison directe entre le récepteur moléculaire 16 et une surface de la couche de canal semiconductrice 26. Selon une autre solution, la couche de canal semiconductrice 26 peut être composée
15 de silicium (comme a-Si ou poly-Si), auquel cas, une couche isolante 29 peut être placée entre le récepteur moléculaire 16 et une surface de la couche de canal semiconductrice 26 de façon à fournir une passivation appropriée. La couche isolante 29 peut se présenter
20 sous la forme d'une couche d'oxyde superficielle.

Afin d'accélérer le processus d'hybridation, l'appareil peut comporter une couche de fixation sur laquelle est lié le récepteur moléculaire 16. La couche de fixation est placée entre le récepteur moléculaire
25 16 et la surface de la couche de canal semiconductrice 26 ou de la couche isolante 29.

La figure 2 est un organigramme d'un mode de réalisation d'un procédé de détection d'une liaison entre une molécule et un récepteur moléculaire au
30 niveau d'un site de liaison dans un appareil de détection moléculaire. Comme indiqué par la case 30, le procédé comporte une étape de fourniture d'un transistor possédant une couche de canal semiconductrice située près du récepteur moléculaire de

sorte qu'une conductance entre une électrode de source et une électrode de drain est modifiée par une charge associée à la molécule lorsque la molécule s'hybride avec le récepteur moléculaire. Cette étape peut être
5 effectuée en utilisant un mode de réalisation d'un appareil de détection moléculaire tel que décrit dans le présent document.

Comme indiqué par la case 32, le procédé comporte une étape de détection d'une caractéristique électrique
10 modifiée du transistor qui résulte du fait qu'une charge associée à la molécule est proche de la couche de canal semiconductrice au moment de la liaison. Cette étape de détection de la caractéristique électrique modifiée peut être effectuée de différentes façons,
15 dont trois seront décrites ci-dessous.

La figure 3 est un organigramme d'un mode de réalisation d'un procédé de détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor. Comme indiqué par la case 40, le procédé comporte une
20 étape de polarisation du transistor d'une façon prédéterminée avant la liaison entre la molécule et le récepteur moléculaire. Ici, un niveau de tension prédéterminé respectif est appliqué à chacune des électrode de grille, électrode de drain et électrode de
25 source du transistor.

Comme indiqué par la case 42, une étape de mesure d'un premier courant de canal entre l'électrode de drain et l'électrode de source est effectuée avant la liaison entre la molécule et le récepteur moléculaire.
30 Le premier courant de canal résulte de la polarisation du transistor effectuée lors de l'étape précédente.

Une fois la mesure du premier courant de canal effectuée, la molécule peut s'hybrider avec ou se lier au récepteur moléculaire. Comme indiqué par la case 44,

la liaison peut être accrue par champ en effectuant une étape d'application d'une première tension à au moins l'une des électrode de grille, électrode de source et électrode de drain. La première tension est choisie de telle sorte qu'un champ électrique qui attire la
5 molécule vers le site de liaison est généré.

Après l'hybridation, une étape facultative de déshybridation de toute molécule non souhaitée provenant du site de liaison peut être effectuée. Plus
10 précisément, comme indiqué par la case 46, une étape de déshybridation peut être effectuée en appliquant une deuxième tension à au moins l'une des électrode de grille, électrode de source et électrode de drain. La deuxième tension est choisie de telle sorte qu'un champ
15 électrique repoussant les molécules non souhaitées du site de liaison est fourni. Les molécules non souhaitées peuvent par exemple être des molécules partiellement liées.

Comme indiqué par la case 48, une étape de repolarisation du transistor est effectuée. Ici, le transistor est polarisé de la même façon prédéterminée qu'à l'étape indiquée par la case 40.
20

Comme indiqué par la case 50, une étape de mesure d'un deuxième courant de canal entre l'électrode de drain et l'électrode de source est effectuée une fois effectuée la liaison entre la molécule et le récepteur de molécule. Le deuxième courant de canal résulte de la polarisation du transistor effectuée au cours de l'étape précédente. De préférence, le premier courant
25 de canal et le deuxième courant de canal sont mesurés pour une tension fixe appliquée à l'électrode de grille.
30

La caractéristique électrique modifiée est détectée par une étape de détection d'une différence

entre le premier courant de canal et le deuxième courant de canal, indiquée par la case 52. Par exemple, la caractéristique électrique modifiée peut être déterminée lorsqu'une différence entre le premier
5 courant de canal et le deuxième courant de canal est supérieure à un seuil prédéterminé.

La figure 4 est un organigramme d'un autre mode de réalisation d'un procédé de détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor.
10 Comme indiqué par la case 60, le procédé comporte une étape de polarisation du transistor d'une façon prédéterminée. Ici, un niveau de tension prédéterminé respectif est appliqué à chacune des électrode de drain et électrode de source du transistor.

15 Comme indiqué par la case 62, une étape de détermination d'une tension pour que l'électrode de grille produise un courant de canal prédéterminé est effectuée. Selon un mode de réalisation, le courant de canal prédéterminé est choisi de façon à être proche de
20 zéro. Dans ce cas, la tension appliquée à l'électrode de grille est modifiée afin de déterminer une tension de seuil qui annule le courant de canal. La tension de seuil qui annule le courant de canal est proportionnelle à la quantité de charge incorporée dans
25 la couche de canal par la liaison. Il faut remarquer que le courant de canal prédéterminé ne doit pas forcément être proche de zéro dans les autres modes de réalisation.

La caractéristique électrique modifiée est
30 détectée par une étape, indiquée par la case 64, de détection d'une différence entre un niveau de tension prédéterminé et la tension déterminée au cours de l'étape précédente. Le niveau de tension prédéterminé peut être, par exemple, une tension qui produit le

courant de canal prédéterminé avant l'hybridation. Par conséquent, la caractéristique électrique modifiée peut être déterminée lorsque la tension de grille (post-hybridation) qui produit le courant de canal
5 prédéterminé est supérieure à un seuil prédéterminé.

La figure 5 est un organigramme d'un autre mode de réalisation d'un procédé de détection d'une caractéristique électrique modifiée du transistor. Comme indiqué par la case 70, le procédé comporte une
10 étape de fourniture d'un deuxième transistor qui est sensiblement semblable au transistor se trouvant au niveau du site de liaison. Toutefois, le deuxième transistor est situé au niveau d'un site non hybridé sur l'appareil de détection moléculaire. Le deuxième
15 transistor est électriquement connecté au transistor de façon à former une paire différentielle. Comme indiqué par la case 71, une étape de détection d'un signal, produit par la paire différentielle, indiquant une liaison de la molécule au niveau du site de liaison,
20 est effectuée.

La figure 6 illustre schématiquement une paire différentielle 72 composée d'un premier transistor 73 et d'un deuxième transistor 74. Le premier transistor 73 est situé au niveau d'un site de liaison alors que
25 le deuxième transistor 74 est situé au niveau d'un site non hybridé. Physiquement, le premier transistor 73 et le deuxième transistor 74 peuvent être placés adjacents l'un à l'autre sur un substrat. La paire différentielle est formée en couplant une électrode de source 75 du
30 premier transistor 73 à une électrode de source 76 du deuxième transistor 74.

Un phénomène de liaison peut être détecté en appliquant une tension commune aux électrodes de grille 77 et 78 et en détectant une différence entre les

courants de canal du premier transistor 73 et du deuxième transistor 74. Selon une autre solution, le phénomène de liaison peut être détecté en détectant une tension de décalage non nulle entre les électrodes de grille 77 et 78 ce qui produit des courants de canal égaux pour le premier transistor 73 et le deuxième transistor 74.

La figure 7 est une vue en coupe transversale d'un autre mode de réalisation d'un appareil permettant de détecter une liaison d'une molécule située au niveau d'un site de liaison dans un appareil de détection moléculaire. Ce mode de réalisation utilise un transistor à couches minces 88 formé sur un substrat 82. Une électrode de grille 84 et une couche isolante 86 sont placées sur une surface supérieure du substrat 82. Une électrode de source 88, une électrode de drain 90 et une couche de canal 92 sont formées sur une surface supérieure de la couche isolante 86.

Un récepteur moléculaire, comme une molécule d'ADN à un seul brin, est situé près de la couche de canal 92. Comme illustré, la molécule d'ADN à un seul brin 94 peut être fixée directement à une surface de la couche de canal 92. Tel que décrit précédemment, la couche de canal 92 peut être composée d'un matériau organique qui permet une fixation directe de la molécule d'ADN à un seul brin 94 à la surface. Dans ce cas, le matériau organique est choisi de façon à être compatible avec les espèces d'ADN et à optimiser la fixation des fragments d'ADN à la surface.

En intégrant l'électrode de grille 84, l'électrode de source 88 et l'électrode de drain 90 sous la couche de canal 92, on évite les problèmes associés à une dénaturation induite par le potentiel au niveau des électrodes.

Les figures 8 et 9 illustrent respectivement une vue de dessus et une vue latérale d'un mode de réalisation d'un appareil de détection moléculaire intégré selon la présente invention. L'appareil de détection moléculaire intégré comporte un groupement de transistors à couches minces 100 fabriqué sur une surface supérieure d'un substrat 102. Les transistors à couches minces 100 peuvent être formés d'une manière semblable à celle utilisée pour construire les affichages de matrices actives.

Chacun des transistors à couches minces 100 est situé près de l'un des sites de liaison de la pluralité de sites de liaison 104. Des éprouvettes d'ADN spécifiques sont déposées sur chacun des transistors à couches minces 100. Les éprouvettes d'ADN peuvent être déposées en utilisant des techniques de distribution automatisée classiques, ou peuvent être liées spécifiquement dans un canal des transistors à couches minces 100 en utilisant des techniques de liaison connues dans la technique.

En fonctionnement en tant que séquenceur ou outil de diagnostic, les séquences d'ADN d'un analyte d'échantillon s'hybrident sur des sites sélectifs des sites de liaison 104. Des techniques d'hybridation assistée thermiquement ou assistée par effet de champ peuvent être utilisées pour améliorer le processus d'hybridation. Après l'hybridation, des séquences non souhaitées ne présentant qu'une liaison partielle peuvent être déshybridées en utilisant une augmentation par effet de champ en commutant des polarisations appropriées sur au moins une électrode des transistors à couches minces 100. Selon une autre solution, on peut utiliser la désorption thermique pour déshybrider des séquences non souhaitées.

A la suite de cela, chacun des transistors à couches minces 100 est polarisé de façon à permettre le fonctionnement des transistors. Tel que décrit précédemment, on fait varier une tension de grille pour
5 chacun des transistors à couches minces 100 afin d'annuler un courant de canal respectif. La tension de grille nécessaire pour annuler le courant de canal respectif est proportionnelle à une quantité de charge incorporée dans le transistor à couches minces. La
10 valeur de la tension de grille peut être lue au moyen de la matrice active. Tel que décrit précédemment, d'autres approches de détection de phénomènes de liaison comprennent, sans y être limitées, la détection d'une variation du courant de canal (mesurée avant et
15 après l'hybridation) pour une tension de grille fixe, et la détection d'un signal produit par une paire différentielle de transistors à couches minces.

Ainsi, on a décrit, dans le présent document, un concept ainsi que plusieurs modes de réalisation dont
20 les modes de réalisation préférés d'un procédé et d'un appareil de détection moléculaire à base de transistor.

Puisque les différents modes de réalisation de la présente invention détectent un phénomène de liaison en détectant une charge associée à une molécule cible, ils
25 fournissent une amélioration significative en ce qu'un transistor intégré dans l'appareil de détection moléculaire peut être utilisé pour détecter électroniquement la molécule cible. Afin d'améliorer la détection, la charge associée à la molécule cible peut
30 être améliorée en fixant une rondelle de centrage chargée à la molécule cible.

De plus, les différents modes de réalisation de la présente invention tel que décrits dans le présent document utilisent des électrodes dans le transistor

afin d'effectuer une hybridation et une déshybridation assistées par effet de champ.

Il apparaîtra clairement aux spécialistes de la technique que l'invention décrite peut être modifiée de
5 différentes façons et que de nombreux modes de réalisation autres que le préféré décrit spécifiquement précédemment peuvent s'y appliquer.

Par conséquent, les revendications jointes ont pour but de recouvrir toutes les modifications de
10 l'invention qui respectent le véritable esprit et la portée de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Appareil de détection moléculaire comprenant :
un substrat qui supporte un site de liaison de
5 façon à recevoir un récepteur moléculaire ; et

un transistor intégré au substrat, le transistor
présentant une électrode de grille, une électrode de
source, une électrode de drain et une couche de canal
semiconductrice qui couple électriquement l'électrode
10 de source à l'électrode de drain, la couche de canal
semiconductrice étant située près du site de liaison de
sorte qu'une conductance entre l'électrode de source et
l'électrode de drain est modifiée par une charge
associée à une molécule qui se lie au récepteur de
15 molécule ;

dans lequel la liaison entre la molécule et le
récepteur moléculaire est détectée par une
caractéristique électrique modifiée du transistor qui
résulte de la charge associée à la molécule.

20 2. Appareil selon la revendication 1, dans lequel
la charge associée à la molécule se trouve dans un
élément chargé fixé à la molécule.

3. Appareil selon la revendication 1, dans lequel
le récepteur moléculaire est directement lié à une
25 surface de la couche de canal semiconductrice.

4. Appareil selon la revendication 1, comprenant
en outre une couche de fixation à laquelle est lié le
récepteur de molécule, la couche de fixation étant
placée entre le récepteur moléculaire et une surface de
30 la couche de canal semiconductrice.

5. Appareil selon la revendication 1, comprenant
en outre un deuxième transistor sensiblement semblable
au transistor, le deuxième transistor étant situé au
niveau d'un site non lié du substrat, dans lequel le

deuxième transistor est électriquement connecté au transistor de façon à former une paire différentielle qui fournit un signal qui indique la détection de la molécule.

- 5 6. Procédé de détection d'une liaison entre une molécule et un récepteur de molécule au niveau d'un site de liaison dans un appareil de détection moléculaire, le procédé comprenant les étapes de :

 fourniture d'un transistor présentant une couche
10 de canal semiconductrice qui couple électriquement une électrode de source à une électrode de drain, la couche de canal semiconductrice étant située près du récepteur moléculaire de sorte qu'une conductance entre l'électrode de source et l'électrode de drain est
15 modifiée par une charge associée à la molécule lorsque la molécule se lie au récepteur moléculaire, le transistor comportant en outre une électrode de grille ; et

 détection d'une caractéristique électrique
20 modifiée du transistor qui résulte de la charge associée à la molécule lorsque la molécule se lie au récepteur moléculaire.

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel l'étape de détection de la caractéristique électrique
25 modifiée du transistor comporte :

 la mesure d'un premier courant de canal avant la liaison entre la molécule et le récepteur de molécule ;

 le mesure d'un deuxième courant de canal après la liaison entre la molécule et le récepteur de molécule ;

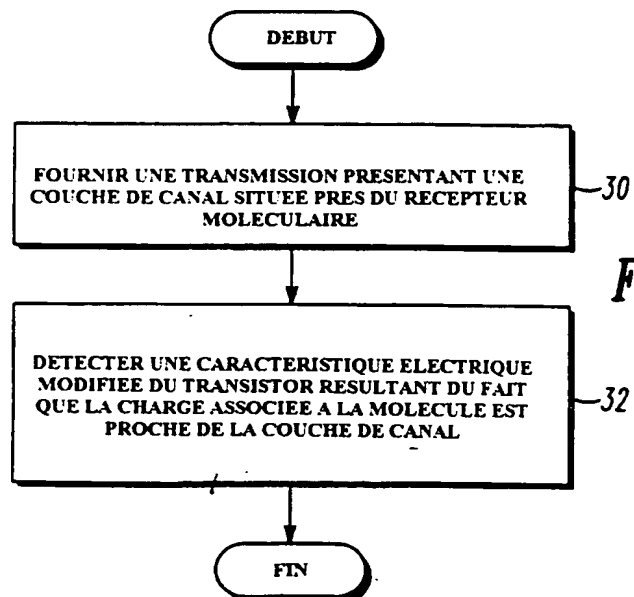
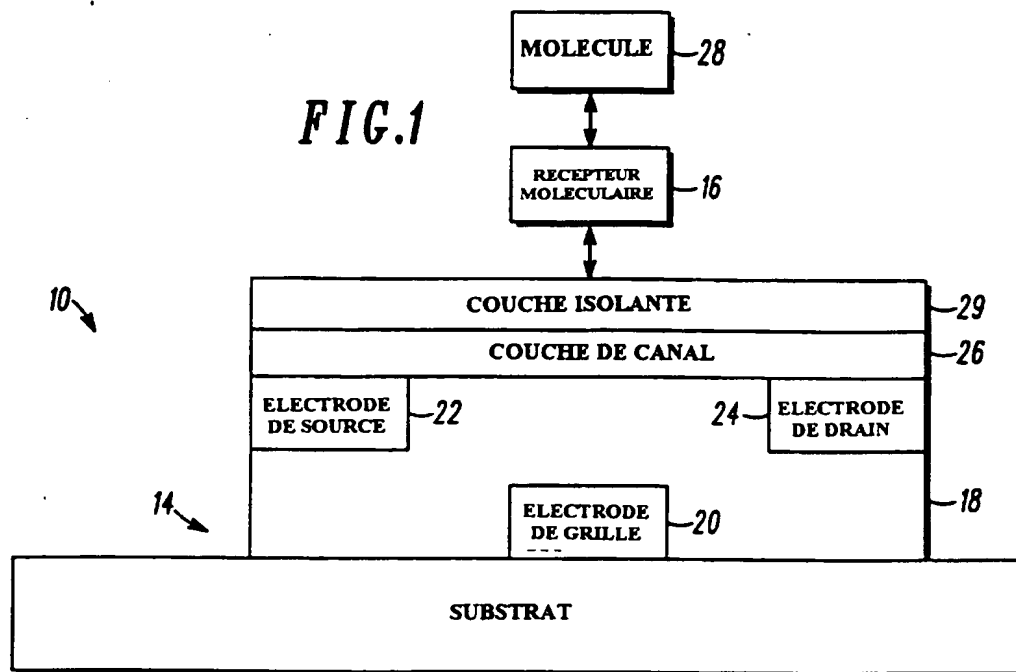
30 détection d'une différence entre le premier courant de canal et le deuxième courant de canal.

8. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le transistor est un transistor à couches minces.

9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel le récepteur moléculaire est directement lié à une surface de la couche de canal semiconductrice.

10. Procédé selon la revendication 6, comprenant
5 en outre l'étape de fourniture d'un deuxième transistor sensiblement semblable au transistor, le deuxième transistor étant situé au niveau d'un site non lié sur l'appareil de détection moléculaire, dans lequel le
10 deuxième transistor est électriquement connecté au transistor de façon à former une paire différentielle afin de détecter la molécule.

1/5



2/5

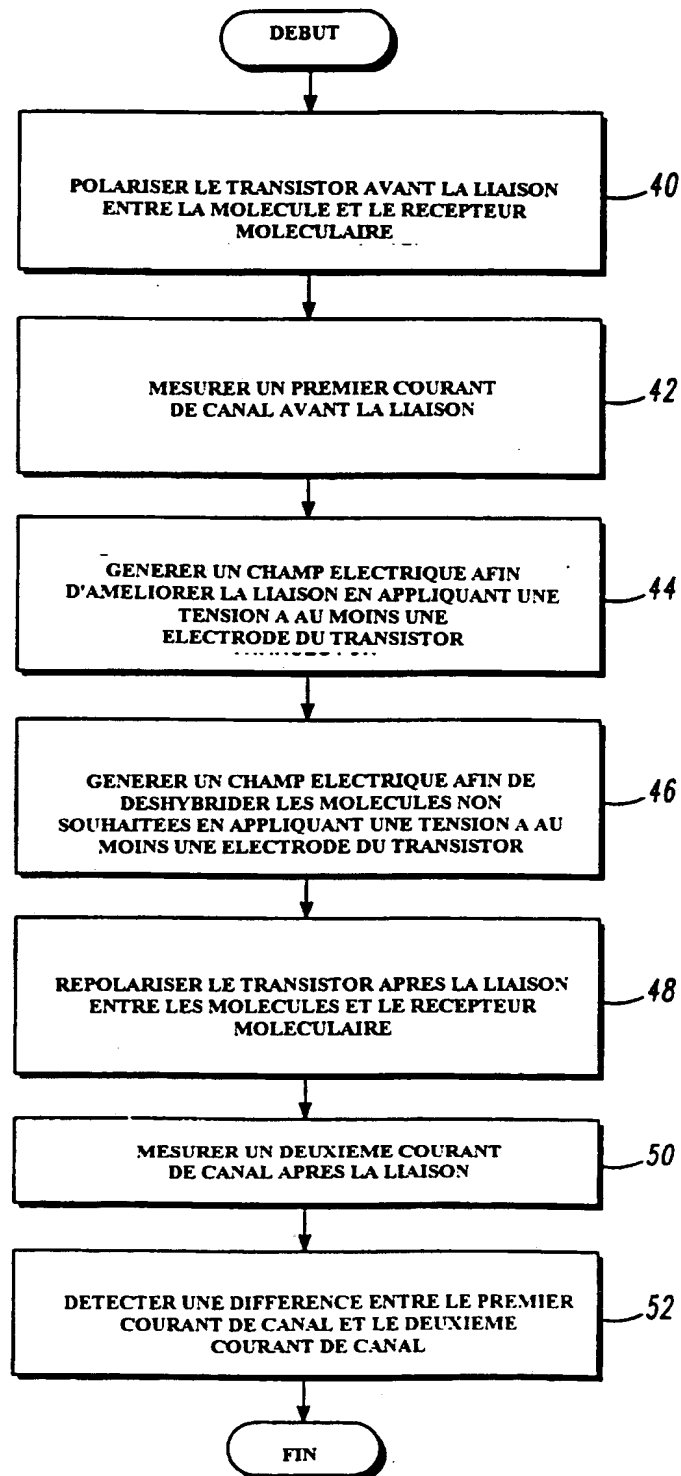
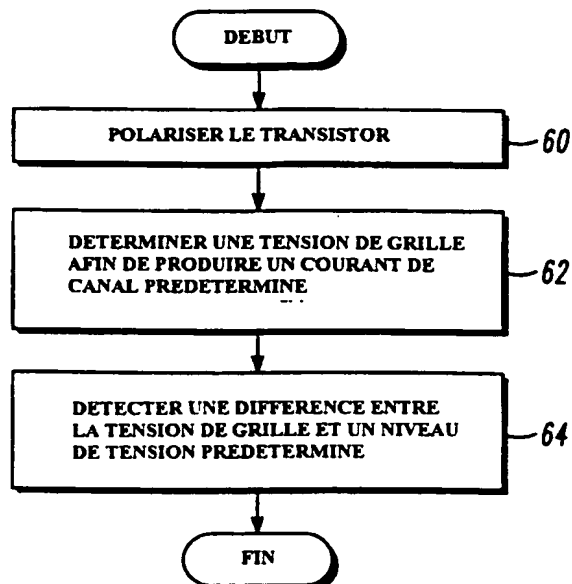
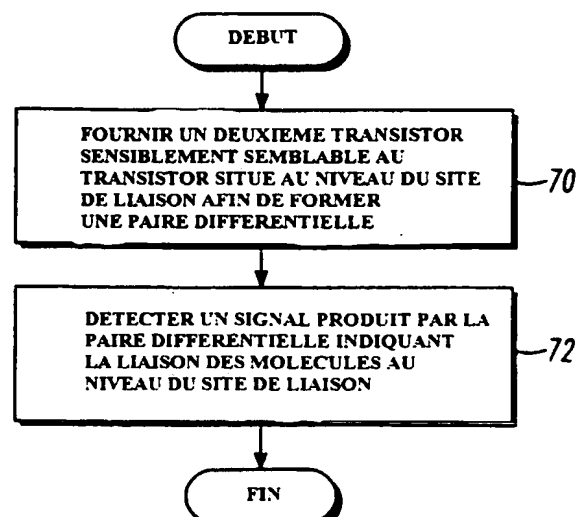


FIG.3

3/5

*FIG. 4**FIG. 5*

4 / 5

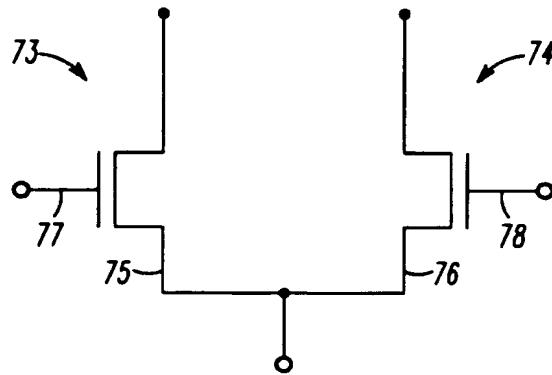


FIG. 6

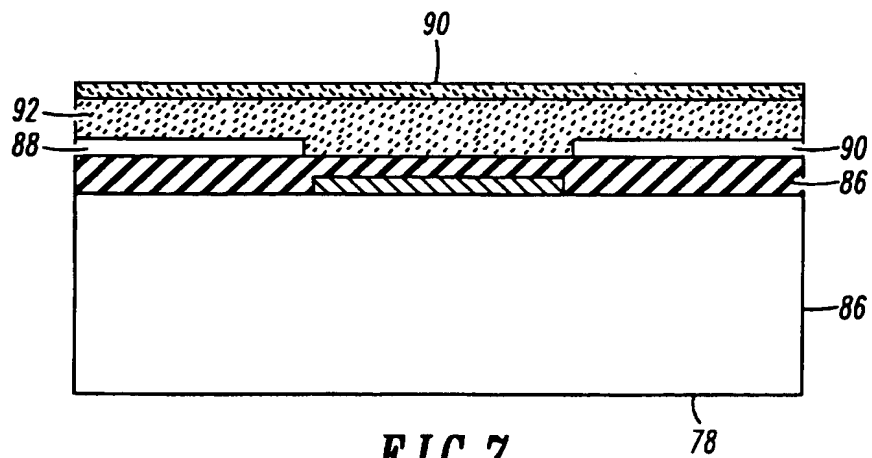


FIG. 7

5 / 5

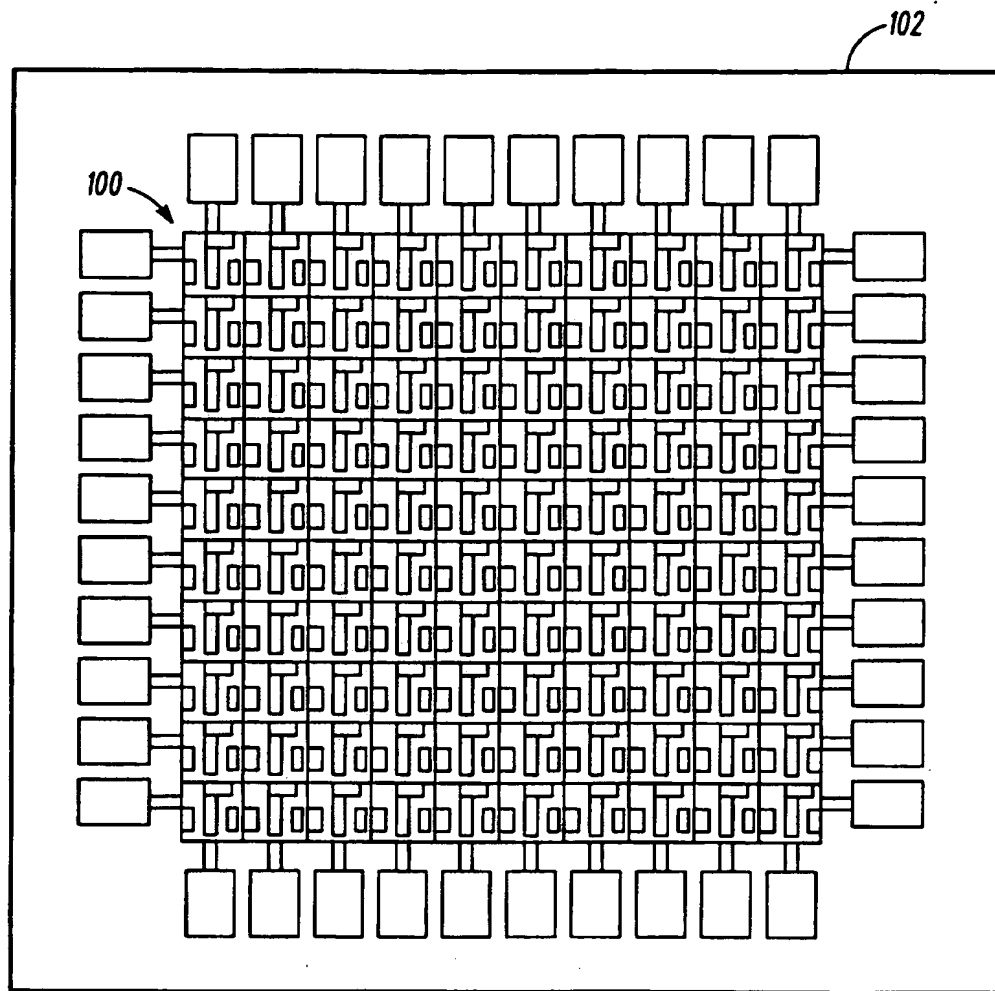


FIG. 8

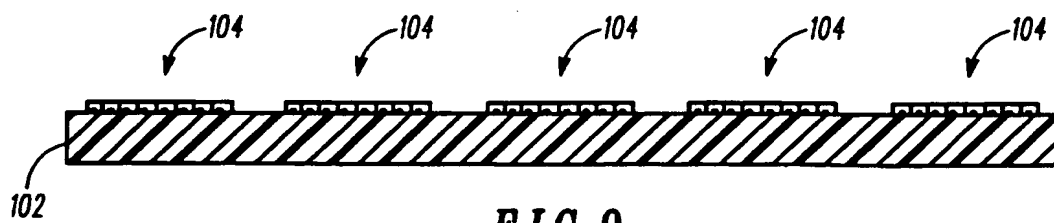


FIG. 9